



# Que connaît-on vraiment en psychiatrie : les psychotropes - Partie 1

*What do we really know in psychiatry: psychotropic medications - Part 1*

KORNREICH C.

Service de Psychiatrie et Psychologie médicale, CHU Brugmann, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

Les médicaments psychotropes sont parmi les médicaments les plus utilisés dans la population générale. Elles sont cependant souvent perçues négativement par les médecins, les pouvoirs publics et la société en général. Cette vision négative a plusieurs sources. La notion de « calvinisme pharmacologique » est ancienne et se réfère à l'idée que les patients doivent trouver eux-mêmes les ressources pour s'en sortir, ou utiliser des moyens « naturels ». Il existe par ailleurs une méfiance envers l'industrie pharmaceutique alimentée par des soupçons de fraude et de course au profit. Régulièrement de grosses polémiques éclatent par exemple sur la dangerosité des neuroleptiques à long terme, leur impact sur la mortalité et sur l'intégrité cérébrale, l'efficacité et le mode d'action des antidépresseurs, l'abus de benzodiazépines et le risque lié à leur usage à long terme. Nous passons ici en revue l'histoire de ces molécules et des polémiques qui les ont accompagnées. Les psychotropes ne méritent « ni excès d'honneur ni d'indignité ». Leur efficacité n'est pas excellente, mais est tout à fait comparable à celle des traitements usuels en médecine générale. De grands progrès ont été réalisés au cours des dernières années pour élucider leur mode d'action, même si celui-ci est encore imparfaitement compris. Cette première partie traite de l'histoire des traitements biologiques en psychiatrie et aborde plus en détail les neuroleptiques.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 600-608

Doi : 10.30637/2022.22-65a

## ABSTRACT

Psychotropic medications are among the most prescribed drugs in the general population. They are however negatively perceived among physicians, health politicians and in society. This negative perception is due to several factors. "Pharmacological Calvinism" is an ancient phenomenon, related to the notion that patients have to use their own resources to fight their difficulties or to use "natural" means. The pharmaceutical industry is often accused of presenting biased results of clinical trials, and of profit's obsession. Many controversies regularly arise for example about antidepressant's efficacy and mechanism of action, about dangerousness, lethality and negative impact on brain integrity associated with long-term use of neuroleptics and of benzodiazepines' risk of abuse and of cognitive decline. We review the history of the psychotropic drugs and of the controversies they have stimulated. Globally psychotropic drugs deserve neither excess of honor nor excess of indignity. Their efficacy could be improved but is comparable to the one observed with the usual treatments in general medicine. Progress has been made in the comprehension of their mechanism of action even if we are far from understanding them completely. This first part is dedicated to the history of biological treatments in psychiatry and focuses on neuroleptics.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 600-608

Doi : 10.30637/2022.22-65a

Key words : psychotropic drugs, neuroleptics, antidepressants, benzodiazepines, mood stabilizers

## INTRODUCTION

L'utilisation de traitements psychotropes dans les maladies mentales est perçue négativement dans l'opinion publique et par une partie non négligeable du corps médical. Cette méfiance est alimentée principalement par deux éléments. D'un côté on trouve le soupçon d'une volonté de l'industrie pharmaceutique d'imposer des molécules qui lui assurent une grande rentabilité, sans être transparentes sur la réelle efficacité de celles-ci et en créant parfois artificiellement des besoins. De l'autre on peut faire état de la notion de « calvinisme pharmacologique opposé à

l'hédonisme psychotropique », autrement dit la notion selon laquelle il est moralement répréhensible qu'un médicament nous fasse sentir bien<sup>1</sup>. Déjà dans les années 50, dans le décours de la découverte des neuroleptiques, certains psychanalystes s'insurgeaient contre leur usage, indiquant qu'on ne traitait pas la psychopathologie sous-jacente, mais « juste le symptôme ». Ce type d'argument se retrouve largement dans de nombreux courants psychothérapeutiques et de médecine « naturelle » qui estiment non seulement que les psychotropes ne soignent pas la vraie nature du problème, mais qu'ils sont de surcroît

susceptibles d'entraver l'efficacité des traitements psychologiques. S'ils offrent un soulagement, ils diminueraient ainsi la motivation des patients à s'attaquer aux « vraies » racines des problèmes mentaux. Cette attitude « morale et moralisatrice » surestime malheureusement fortement l'efficacité des traitements purement psychologiques<sup>2</sup>, mais nous aurons l'occasion d'y revenir dans l'article suivant consacré aux psychothérapies. Les pouvoirs publics insistent également régulièrement sur la surprescription de psychotropes dans la population générale. En effet on estimait en 2013 que 8 % de la population belge consommait des antidépresseurs et 13 % des anxiolytiques (cf. rapport du KCE 318Bs). Devant de tels chiffres, les autorités politiques incriminent les médecins qui prescrivent trop facilement et les patients trop enclins à la facilité, qui en prendraient pour des raisons futiles. Il existe malheureusement une explication alternative et nous l'avons évoquée dans l'article portant sur le normal et l'anormal : la prévalence des problèmes mentaux est très élevée dans nos sociétés et peut-être consubstantielle de la nature humaine. Le soupçon de corruption des prescripteurs repose ou plutôt reposait sur une réalité partielle. À titre anecdotique, je me souviens qu'une firme vendant des antidépresseurs nous avait invités à prendre un avion un soir, affrété spécialement pour des psychiatres, pour aller voir de plus près une comète qui passait dans le ciel. Je n'ose penser aux réactions que cela susciterait en ces temps de préoccupation écologique. Les « congrès » de lancement de nouveaux produits étaient l'occasion d'un luxe somptueux. Je me rappelle un voyage dans un village de vacances pour milliardaires en Sardaigne. Deux avions géants avaient été affrétés pour y conduire une grande partie des psychiatres belges. S'ils s'étaient écrasés, la psychiatrie belge aurait été sérieusement décapitée. Les psychiatres y étaient invités avec conjoints, les communications scientifiques étaient assez réduites et fréquentées uniquement parce que le W-E de rêve en Sardaigne n'avait pas bénéficié de la clémence du climat. Le ciel se vengeait sans aucun doute de ces débauches psychotropiques en déversant des trombes de pluie. Le résultat final fut à l'image de l'ambiance climatique. Le médicament n'a jamais réussi à se faire une place de choix dans l'arsenal des antidépresseurs. Avons-nous conscience d'une forme de corruption. Je ne pense pas vraiment. Nous avons pour la plupart d'entre nous un biais cognitif, imaginant que nous n'étions pas dupes, que de toute façon nous prescrivions les médicaments que nous souhaitions dans l'intimité de la consultation. On acceptait toutes ces faveurs et tous ces cadeaux, en se disant entre nous « qu'on ne nous la faisait pas ». C'était très probablement une erreur d'interprétation assez grossière. Les firmes pharmaceutiques n'ont pas une vocation philanthropique et leur gros budget marketing n'aurait jamais été engagé sans la certitude qu'il servait à gonfler les ventes. Du simple fait de la répétition du nom d'un produit et du passage régulier du gentil délégué ou de l'affriolante déléguée, il y avait certainement une influence sur notre comportement

de prescription, ce qu'on appelle en psychologie cognitive le biais de disponibilité<sup>3</sup>. Ces temps sont largement révolus en tout cas dans le domaine psychiatrique. Des régulations de plus en plus strictes ont été mises en place. Les firmes ne paient plus de congrès, elles ont des budgets très limités pour offrir encore quelques sandwiches lors des séminaires de service et l'anecdote du voyage en avion à la poursuite de la comète susciterait une incrédulité auprès des jeunes générations de psychiatres qui n'ont pas connu cette époque. Quant aux paniers de saumon fumé et de champagne offerts en fin d'année, il n'en reste plus qu'un lointain souvenir.

Une autre forme de jugement moral s'opposant à l'usage des antidépresseurs nous vient d'une vieille tradition religieuse, quelque peu modifiée, la divinité étant souvent remplacée par le concept de nature et de naturel. C'est déjà à la religion qu'on doit l'opposition à l'usage des dérivés de l'opium pour soulager la douleur. L'opium était très bien connu et très répandu dans l'Empire romain, utilisé comme antalgique et aussi pour l'euthanasie ou le suicide. La religion chrétienne en a banni l'usage durant le Moyen-Âge, estimant que le soulagement de la souffrance ne pouvait venir que des secours prodigués par la foi et la prière<sup>4</sup>.

On retrouve un peu de cette logique dans les arguments en faveur des psychothérapies plutôt que de l'usage des antidépresseurs : l'effacement de la douleur morale supprimerait les incitations à l'effort pour résoudre les vrais problèmes. C'est faire un peu rapidement abstraction du fait que certaines personnes se retrouvent dans des situations objectivement épouvantables, sans issue immédiatement discernable et qu'un soulagement des émotions négatives leur permet souvent de survivre un peu moins mal. Ce n'est par ailleurs pas un hasard si l'Église de Scientologie mène un combat très intense contre la psychiatrie. Le raisonnement sous-jacent est de priver de moyens de soulagement les très grandes cohortes de désespérés et de désorientés présents dans nos sociétés pour les inciter à se jeter dans les bras d'un mouvement religieux qui leur enlève des éléments bien inconfortables que sont la liberté de choix, la responsabilité de ses choix, le doute et le questionnement, outre le délestage de quelques biens matériels encombrants au passage. À côté de ces éléments à connotation religieuse, on retrouve les mouvements inspirés par le retour à la nature ou au naturel. La profusion de ces moyens alternatifs ne peut que faire rendre hommage à l'inventivité et à l'ingéniosité humaine. Et les hordes de défenseurs de ces approches font souvent irrésistiblement penser aux flots de convertisseurs prosélytes qui partaient pour des contrées inexplorées en vue de convaincre de nouvelles populations d'adhérer à leur crédo. On y retrouve pêle-mêle les tenants de l'homéopathie, des huiles essentielles, de la phytothérapie, de l'embrassade des arbres au clair de lune. À propos de traitements « naturels », je ne résiste pas à mentionner les résultats d'une étude longitudinale récente portant sur 18.000 personnes suivies pendant 5 ans et randomisés pour l'octroi de suppléments d'oméga 3 : ceux-ci n'ont montré aucun

effet sur la prévention de risque de dépression<sup>5</sup>.

Pour la phytothérapie, on se trouve devant une contradiction amusante : d'un côté les tenants de ce type d'approche rejettent avec férocité tout recours à des molécules « chimiques », mais d'un autre côté une grande partie de la pharmacopée est précisément issue de substances végétales dont on a extrait les principes actifs pour les fabriquer en série.

On notera aussi la contradiction présente dans le chef des critiques de traitements psychotropes, estimant dans la même conversation que ces traitements ne sont pas efficaces, mais qu'ils ne devraient pas être donnés pour soulager artificiellement les patients.

Bref nous allons passer en revue les arguments scientifiques permettant de dire que les traitements psychotropes ne méritent « ni excès d'honneur, ni excès d'indignité ».

## UNE BREVE HISTOIRE DES TRAITEMENTS BIOLOGIQUES<sup>6</sup>

Les premières médications connues utilisées dans la psychose comprenaient l'usage de laxatifs, et ce déjà au Moyen-Âge. On pensait en effet que des toxines originaires du colon rendaient fou, une préfiguration de l'importance accordée au microbiote en psychiatrie. L'opium était utilisé depuis des temps immémoriaux comme anxiolytique et somnifère. L'usage d'un dérivé synthétique, la morphine, s'est répandu dans la seconde moitié du 19<sup>e</sup> siècle pour calmer les patients dans les asiles. La morphine était souvent mélangée avec un autre alcaloïde, la scopolamine, ainsi que de l'atropine pour fabriquer des cocktails sédatifs afin de calmer les patients maniaques. L'industrie chimique allemande a ensuite fourni de nombreux composés utilisés comme psychotropes. Ainsi un premier sédatif, l'hydrate de chloral, a été synthétisé en 1832 par Justus von Liebig, considéré comme un fondateur de la chimie organique. La molécule a trouvé une utilisation comme somnifère pour patients dépressifs et anxieux en 1869, grâce à Otto Liebreich, un professeur de pharmacologie de Berlin. Le chloral est mentionné au 19<sup>e</sup> siècle dans de nombreux romans où l'héroïne est droguée au chloral avant d'être violée, une sorte d'ancêtre de la « drogue du violeur ». Cependant le chloral avait mauvais goût et restait dans l'haleine comme une odeur caractéristique. Le bromide, importé depuis Shanghai, a été utilisé en 1857 par un interniste Charles Locock pour ses propriétés sédatives dans « l'épilepsie hystérique ». Il a remplacé assez rapidement le chloral dans les asiles car il était moins cher. Son utilisation en grandes quantités a initié les premières « cures de sommeil », dont on pensait qu'elles pouvaient guérir notamment des patients maniaques et dépressifs. Cependant le bromide étant trop toxique, ces cures ne se sont pas répandues et il a fallu l'arrivée des barbituriques au début du 20<sup>e</sup> siècle pour les voir revenir en vogue. C'est à nouveau un chimiste allemand, Emil Fischer, qui a synthétisé en 1903 une nouvelle classe de médicaments, les barbituriques. Bayer a commercialisé le premier d'entre

eux, le véronal, qui a obtenu un grand succès. Le terme Véronal avait été proposé par Fischer en hommage à la ville de Vérone qu'il trouvait calme et pacifique. Le véronal n'avait pas mauvais goût comme le chloral et était moins toxique que le bromide. Il est vite devenu tendance dans les cliniques privées, mais moins dans les asiles à nouveau pour des questions de coût. Les premières cures de sommeil par barbituriques ont été développées à partir de 1915 pour des patients schizophrènes. Les patients étaient endormis la plus grande partie du temps avec quelques intervalles d'éveil leur permettant de manger et de boire.

À côté de ces premières tentatives médicamenteuses, d'autres traitements biologiques des maladies mentales se sont développés. Julius Wagner-Jauregg avait observé dans un asile qu'une patiente psychotique qui avait contracté un érysipèle avait connu une rémission de sa psychose. Il en avait conclu à un lien inverse entre fièvre et folie. Dès 1887, il avait proposé dans un article d'inoculer des patients psychiatriques avec du sang de malades atteints de malaria pour provoquer une fièvre thérapeutique. Il s'est toutefois dans un premier temps tourné vers un autre moyen d'induire une pyrexie. Robert Koch avait développé en 1890 un vaccin contre la tuberculose, la tuberculine. Wagner-Jauregg a inoculé de la tuberculine chez plusieurs patients présentant des symptômes psychotiques dans le cadre de leur neurosyphilis et montré que l'on pouvait obtenir des rémissions à long terme avec ce traitement. Il ne faut pas oublier que les neurosyphilis et les conséquences de l'alcoolisme étaient les grands pourvoyeurs des patients internés dans les asiles au 19<sup>e</sup> et au début du 20<sup>e</sup> siècle. Cependant la tuberculine a été remplacée par l'inoculation de sang de patients atteints de malaria, en raison de la toxicité de celle-ci. Wagner-Jauregg, un antisémite notoire, a obtenu en 1927 le prix Nobel pour ses cures par fièvre des psychoses neurosyphilitiques. La découverte de la pénicilline a évidemment rangé ce traitement aux oubliettes de l'histoire et la population asilaire des patients atteints de neurosyphilis a rapidement quasi disparu. Cette cure par malaria a été essayée également chez les patients schizophrènes, mais avec des succès mitigés.

L'insuline a été découverte en 1922 et essayée dès 1923 en psychiatrie par Manfred Sakel en Autriche. Il avait en effet observé que de petites doses d'insuline permettaient de diminuer les symptômes de manque chez les patients morphinomanes. L'idée de calmer les patients schizophrènes par induction d'un coma insulinaire a été proposée en 1933. Du fait de son origine juive, Sakel a émigré aux États-Unis en 1936 et la mode des cures insulinales persistera aux États-Unis jusqu'au début des années 60. On commençait par de petites doses d'insuline avant d'arriver progressivement au coma qui était maintenu jusqu'à 20 minutes avant de faire parvenir du sucre sous forme de solution dans un tube de caoutchouc allant du nez à l'estomac. Le choc insulinaire semblait relativement efficace, mais pouvait régulièrement être mortel. Toujours avec l'idée de créer un choc salvateur chez des patients psychiatriques, un psychiatre



hongrois, Ladislav J. Meduna a proposé en 1934 de mettre délibérément des patients schizophrènes en état convulsif pour les guérir. Meduna, au départ un neuropathologiste, avait observé que les autopsies montraient des différences structurales entre les cerveaux des schizophrènes et les cerveaux des épileptiques. Il en avait tiré l'idée que les 2 maladies étaient incompatibles. Des essais ont donc été réalisés au départ par injection de camphre puis de cardiazole afin d'initier des crises convulsives chez les patients. Le traitement paraissait donner de bons résultats, mais n'induisait pas de manière fiable les crises d'épilepsie. C'est donc Ugo Cerletti qui a développé une alternative aux inductions médicamenteuses en développant les électrochocs à la fin des années 30. Après avoir testé la sécurité de la technique sur des chiens et des cochons, les premiers électrochocs ont été utilisés sur un patient ramassé en rue par la police et qui semblait psychotique. Le patient ayant survécu et semblant plus calme, les électrochocs se sont répandus. Il est cependant apparu que leur efficacité dans la psychose était limitée et qu'ils étaient surtout utiles dans le traitement des troubles de l'humeur. Une série de perfectionnements, tel que l'anesthésie de courte durée et la curarisation pour éviter les fractures ont conduit à l'utilisation moderne de la technique, qui reste un traitement de choix pour les mélancolies résistantes aux psychotropes.

On ne peut pas être complet concernant les traitements biologiques de première génération sans mentionner la lobotomie. Développée par Egas Moniz dans les années 30, elle s'est répandue notamment aux États-Unis principalement par le truchement de Walter Jackson Freeman et de sa célèbre camionnette permettant de pratiquer en ambulatoire la leucotomie transorbitale.

La révolution psychotrope a démarré dans les années 50 et a lancé les 4 grandes classes de médicaments que nous utilisons encore aujourd'hui : les neuroleptiques, les antidépresseurs, les stabilisateurs de l'humeur et les benzodiazépines. Ces découvertes ont été le fruit du hasard et de l'observation. Elles ont profondément modifié la prise en charge des pathologies mentales, ont permis de vider les asiles et de soulager d'innombrables patients. Les mécanismes impliqués dans l'action d'une grande partie des psychotropes ne sont pas encore compris parfaitement plus de 60 ans après leur découverte, même si on a fait de grands progrès. Ces psychotropes font également l'objet de nombreuses polémiques que nous allons essayer d'aborder dans les grandes lignes.

## LES NEUROLEPTIQUES

### Histoire des neuroleptiques

Comme on a pu le voir précédemment, la situation était tellement désespérante dans les asiles que les psychiatres essayaient n'importe quoi pour l'améliorer. Cependant le premier neuroleptique a été développé à la suite d'une observation d'un chirurgien militaire de la Marine française, Henri Laborit. Laborit

souhaitait trouver une molécule qui bloquerait l'activité du système nerveux autonome pour favoriser les opérations de soldats en état de choc. Il travaillait avec des antihistaminiques de la famille des phénothiazines, synthétisés par Rhône-Poulenc. Il avait observé que certains patients chirurgicaux devenaient indifférents au monde extérieur lorsqu'ils recevaient ces antihistaminiques, un phénomène « d'ataraxie ». Cependant ils ne permettaient pas de bloquer la réaction du système nerveux autonome comme souhaité initialement. Transféré de la marine au laboratoire de Val-de-Grâce de l'hôpital militaire de Paris, il avait demandé à pouvoir bénéficier d'un échantillon d'une nouvelle phénothiazine synthétisée par Paul Charpentier chez Rhône-Poulenc. Cette molécule, 4560 RP (RP pour Rhône-Poulenc), devait prendre plus tard le nom de Chlorpromazine. Elle induisait une certaine indifférence des patients opérés, tout comme les antihistaminiques précédents. Les débuts furent laborieux. Laborit avait proposé de tester la toxicité de la molécule sur une collègue psychiatre qui fit une chute de tension à la suite de l'injection intraveineuse. Il réussit cependant à persuader 3 collègues psychiatres peu enthousiastes de la tester chez leurs patients. Le premier patient à en recevoir, Jacques L. était un patient atteint de manie. Son état s'était amélioré après quelques semaines, mais comme il recevait en parallèle des barbituriques et des électrochocs, il était difficile d'aboutir à des conclusions définitives. Les échos de ce premier essai parvinrent à Jean Delay et Pierre Deniker qui étaient Chefs du Service de Psychiatrie à l'Hôpital Saint-Anne. Le premier essai clinique a été réalisé chez 8 patients psychotiques sans autre traitement et les effets semblaient bien supérieurs au traitement par coma insulinaire ou par électrochocs. Une étude parue dans le *New England Journal of Medicine* en 1954 a confirmé l'efficacité de la chlorpromazine et a montré qu'elle ne donnait pas de troubles de mémoire comme les ECT et nettement moins de sédation que les barbituriques<sup>7</sup>. Par contre on s'est aperçu très tôt qu'elle était associée à des effets parkinsoniens chez certains patients. La chlorpromazine s'est répandue à toute allure dans le monde anglo-saxon et a initié la possibilité pour les patients de faire des activités en dehors de l'hôpital. En 1955, Delay et Deniker ont proposé le terme « neuroleptique » pour les médicaments diminuant les symptômes de psychose, alors que les Américains préféraient le terme « d'antipsychotique ». Le terme « neuroleptique » semble cependant plus approprié actuellement, du fait de l'utilisation très large de ces molécules, bien en dehors de l'indication de psychose, par exemple dans les troubles affectifs, mais également dans les troubles anxieux.

Personne n'avait idée du mode de fonctionnement des neuroleptiques. La dopamine a été identifiée comme neurotransmetteur à la fin des années 50 par un scientifique suédois Arvid Carlsson, découverte pour laquelle il a reçu le prix Nobel en 2000<sup>8</sup>. Il a observé également que la chlorpromazine donnée à des souris diminuait les quantités de dopamine dans leur cerveau. Comme les amphétamines potentialisaient l'action

de la dopamine et qu'elles aggravaient l'état des patients schizophrènes, cela avait donné naissance à l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie, la suspicion qu'il y avait trop de dopamine dans le cerveau de ces patients.

Le développement des neuroleptiques atypiques ou neuroleptiques de seconde génération a débuté avec l'introduction de la clozapine en Europe en 1972<sup>9</sup>. Depuis, de nombreuses molécules ont été mises sur le marché sous ce label. Le terme atypique provient de l'observation que ces molécules provoquent moins d'effets secondaires extrapyramidaux et moins de dyskinésies tardives que les typiques. L'avènement des neuroleptiques atypiques a eu des impacts très visibles dans les salles d'hospitalisation accueillant des patients psychotiques. Lorsque j'ai commencé ma formation en psychiatrie, il était impossible de se tromper quant au type de patients dès qu'on rentrait en salle : la démarche robotisée des patients déambulant dans les couloirs donnait un sentiment d'étrangeté, de même que les patients atteints d'akathisie et marchant littéralement sur place ou secoués de tics moteurs, les dyskinésies tardives. Ce n'est plus le cas actuellement et les patients apprécient nettement plus ce type de molécules que les plus anciennes, ce qui a un impact positif sur leur compliance<sup>10,11</sup>.

L'hypothèse dopaminergique semble un peu simpliste si on tient compte de ce que la schizophrénie n'est pas une maladie unitaire et peut résulter de nombreux problèmes de connectivité différents, en fonction de différents chemins génétiques et de multiples facteurs environnementaux. Pour ne citer que 2 exemples, les délires induits par les substances hallucinogènes proviennent d'une stimulation de récepteurs sérotoninergiques, les 5HT<sub>2A</sub> situés sur des neurones glutamatergiques préfrontaux qui stimulent la sécrétion de dopamine par l'aire tegmento-ventrale. Les symptômes psychotiques observés dans les démences proviennent d'une perte de neurones glutamatergiques qui normalement activent une inhibition de la sécrétion de dopamine de l'aire tegmento-ventrale. Ces différents chemins aboutissent *in fine* par différents mécanismes à la même voie commune finale, une augmentation de production de dopamine mésolimbique<sup>12</sup>.

### Mécanisme d'action des neuroleptiques et lien avec le système dopaminergique

L'hypothèse à ce jour la plus séduisante concernant le lien entre psychose, dopamine et action des neuroleptiques et à mettre au crédit de Shitij Kapur<sup>13,14</sup>. En résumé, le rôle de la dopamine serait de transformer la valeur d'un stimulus externe ou interne de neutre à intéressant et digne d'intérêt. C'est plus particulièrement le striatum ventral qui serait chargé de cette tâche, l'attribution d'une « saillance », par laquelle des événements ou des pensées arriveraient à attirer l'attention et à influencer les comportements orientés vers un but, du fait de leur association avec des récompenses ou des punitions<sup>13</sup>. Le système est aussi un système de prédiction, par exemple le chien de Pavlov s'attend, du fait d'expériences antérieures, à

recevoir de la nourriture lorsqu'il entend une sonnette. Il est fortement impliqué dans les addictions, c'est-à-dire l'ensemble des troubles où certains stimuli, les drogues ou les jeux d'argent, en viennent à acquérir une importance démesurée pour les individus<sup>15</sup>. Dans la psychose, ce système est dérégulé, de la dopamine étant sécrétée indépendamment de stimuli pertinents. Il en résulte une attribution aberrante de pertinence et d'intérêt à des représentations internes ou à des stimuli externes<sup>13</sup>.

Dans les prodromes de la décompensation psychotique, les patients développent une augmentation exagérée de sécrétion de dopamine, indépendamment du contexte. Ils ont donc des états de perplexité, marquée par une exagération de l'importance de certaines perceptions y compris corporelles et d'idées. Les délires sont des tentatives d'explication cognitive de ces perceptions aberrantes. Elles dépendent bien sûr de l'époque et de la culture dans laquelle baignent les patients. Les hallucinations proviennent-elles de la saillance anormale de représentations internes de perceptions ou de mémoires. Les neuroleptiques en bloquant des récepteurs dopaminergiques du striatum ventral rétablissent un filtre aux informations qui parviennent au cerveau. La diminution de la saillance des stimuli provoque également un certain degré d'indifférence à l'environnement chez les patients traités, un sentiment qui peut être désagréable et expliquer le recours à des drogues très fréquent chez ces patients pour se stimuler et aussi la tentation d'abandonner ces traitements.

L'effet des neuroleptiques est assez rapide pour calmer, probablement en raison de leur effet sur le mouvement qu'ils entravent, mais n'est que progressif par rapport aux délires. En effet de nouvelles saillances aberrantes sont moins susceptibles de se former, mais il faut un certain temps pour que les anciennes explications des saillances aberrantes précédentes s'éteignent, ce qu'elles ne font pas systématiquement : il est très fréquent que les patients, même sous traitement de longue durée, conservent leur délire initial, mais en y accordant moins d'importance et en étant moins perturbé par celui-ci. L'idée que les neuroleptiques fonctionnent uniquement en bloquant les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques est sans aucun doute trop simpliste<sup>16</sup>. Le neuroleptique le plus efficace sur le marché, la clozapine, ne bloque que 40 % des récepteurs dopaminergiques et ce blocage est de courte durée<sup>17</sup>. Par contre elle agit sur la production dopaminergique en amont via son action antagoniste sur des récepteurs sérotoninergiques situés sur des neurones activateurs, glutamatergiques, de la production de dopamine<sup>12</sup>.

### Neuroleptiques et polémiques

Plusieurs polémiques importantes sur l'usage des neuroleptiques se sont développées ces dernières années et il est certain qu'elles ne sont pas encore clôturées. Elles avaient trait à la durée optimale du traitement, au risque de l'induction d'une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques induite par les neuroleptiques qui aurait pu conduire à

des rechutes iatrogènes, liées au traitement et non pas à la maladie, au risque d'atrophie cérébrale progressive induite par le traitement, aux comparaisons entre neuroleptiques typiques et atypiques et finalement au risque de morbidité et de mortalité associé à l'usage long terme des traitements.

### *Durée du traitement*

La question de la durée nécessaire du traitement a suscité de grosses polémiques. En effet, dès les années 70, on avait observé que les patients qui arrêtaient leur traitement rechutaient très fréquemment. Cependant ces études duraient en général entre un et deux ans<sup>18</sup>. Des études longitudinales de plus longue durée ont émis des doutes sur la nécessité et même le bienfait d'une poursuite du traitement au long cours. Dans ces études<sup>18</sup> avec des suivis pouvant aller jusqu'à 20 ans<sup>19</sup> il semblait que les patients sans administration de neuroleptiques au-delà de la phase aiguë s'en tiraient mieux que les autres, notamment sur le plan cognitif et de l'intégration sociale. Le problème de ces études est celui d'un biais majeur : il est vraisemblable que ce sont les patients les moins atteints au départ qui puissent se passer de neuroleptiques et montrer les meilleures évolutions<sup>18</sup>. Une étude a tenté de répondre à ce biais en randomisant une centaine de patients ayant fait un premier épisode psychotique et reçu 6 mois de traitement neuroleptique vers un maintien ou une réduction/arrêt du traitement<sup>20</sup>. Il y avait plus de rechutes dans le second groupe à 18 mois, mais un meilleur rétablissement à 7 ans de distance. Cependant seul 1 patient sur 5 avait réellement arrêté toute médication dans le second groupe et la décision d'adapter les doses était laissée à la discrétion du psychiatre, introduisant un biais puisque les plus fortes réductions étaient proposées aux patients les moins atteints. De plus les doses dans le groupe à faible dosage ou abstention n'étaient pas tellement plus faibles que dans le groupe de traitement « *as usual* ». En fait seule une étude contrôlée contre placebo chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement et suivis durant une longue période serait susceptible de définitivement clore le sujet. Mais un tel type d'étude serait difficile à concevoir à l'heure actuelle pour des raisons éthiques<sup>21</sup>. Cependant un ensemble de données vont dans le sens d'un plus grand avantage que d'inconvénient du traitement neuroleptique de longue durée. Il ne fait pas de doute sur base de multiples méta-analyses que les neuroleptiques sont des traitements efficaces<sup>22</sup> et qu'ils sont un facteur majeur de prévention des rechutes<sup>23</sup>. Il n'est pas certain que tous les patients présentant un premier épisode de décompensation psychotique aient besoin d'un traitement neuroleptique. En effet nous disposons de descriptions cliniques antérieures à l'avènement des neuroleptiques mettant en évidence qu'un petit pourcentage de patients de l'ordre de 20 % présentaient des améliorations spontanées<sup>21</sup>. Cependant nous ne disposons d'aucun outil pronostique qui nous permettrait d'identifier ces patients. Une méta-analyse basée sur la littérature existante a comparé le devenir de patients schizophrènes entre 1895 et 1992. Le pronostic s'est sensiblement amélioré

après l'introduction des neuroleptiques<sup>24</sup>. Une étude naturaliste récente réalisée dans des zones rurales en Chine a permis d'avoir une vue sur des patients ayant présenté de longues durées de schizophrénie sans traitement. Un suivi de 14 ans a montré que les patients qui n'avaient jamais été médiqués avaient de moins bons devenir en termes de rémission partielle ainsi que davantage de risques de basculement dans le sans-abrisme ou de mortalité que les médiqués. Environ 10 % des non-traités atteignaient une rémission totale contre 30 % des médiqués<sup>25</sup>. Les données liant un plus mauvais pronostic à une absence de traitement ont été confirmées en Inde, en Indonésie et en Éthiopie<sup>21</sup>. Lorsque j'ai commencé la psychiatrie, dans une salle fermée, mes superviseurs disaient qu'il fallait attendre pour donner un traitement neuroleptique chez des patients délirants pour avoir le temps de les observer et dans l'espoir d'une rémission spontanée. C'est contradictoire avec les données actuelles qui indiquent que la durée d'une psychose non traitée est un prédicteur de moins bon pronostic à long terme<sup>26,27</sup>, ce qui pourrait s'expliquer par un processus dégénératif lié aux crises successives et à la durée des rechutes<sup>28,29</sup>. Le maintien du traitement neuroleptique est de surcroît associé à un risque diminué de rechutes<sup>30</sup>.

### *Risque d'atrophie corticale*

Une première inquiétude sur l'effet possible des neuroleptiques sur l'atrophie corticale s'est manifestée à la suite d'une étude sur des singes macaques bien conduite et publiée en 2005. Elle montrait que les deux molécules choisies, l'halopéridol, un neuroleptique typique et l'olanzapine, un neuroleptique atypique, aboutissaient à une diminution de matière grise de près de 10 % quand on les administrait durant environ 2 ans<sup>31</sup>. On savait qu'il y avait des pertes progressives de matière grise dans la schizophrénie, et ce dès l'adolescence<sup>32</sup>. Cependant il apparaissait que la perte de matière grise chez les patients pouvait être au moins accentuée par l'usage de neuroleptiques. Par exemple une méta-analyse reprenant une trentaine d'études longitudinales utilisant des RMN répétées et portant sur plus d'un millier de patients schizophrènes comparés à des contrôles avait mis en évidence que la diminution de matière grise était corrélée à l'exposition cumulative aux neuroleptiques, indépendamment de la durée et de la sévérité de la maladie<sup>33</sup>. L'éventualité que la perte de matière grise progressive chez les patients adultes atteints de schizophrénie soit le fruit à la fois des rechutes, et de leur impact sur le cerveau, et du traitement donné précisément pour la prévention de ces rechutes<sup>29</sup> avait plongé le monde psychiatrique dans une grande perplexité<sup>34</sup>. Il plaçait en effet les médecins dans un dilemme impossible : ne pas soigner était dommageable et risquait d'aggraver des processus neurodégénératifs et un déclin cognitif, mais soigner impliquait une atrophie corticale sur le long terme. Cependant il manquait un élément important dans ce dilemme. Une perte de matière grise liée aux neuroleptiques n'est pas nécessairement synonyme de déclin cognitif. Une étude longitudinale d'une cohorte finlandaise a examiné des patients schizophrènes

à l'âge de 33-35 ans, à l'aide d'une RMN et de tests cognitifs. Les patients ont été revus 9 ans plus tard. La réduction de volume cérébral, plus importante chez les patients que chez les contrôles, était bien influencée par la quantité de traitement neuroleptique, mais n'avait pas de lien avec l'évolution cognitive<sup>35</sup>. En fait ce serait même plutôt le contraire : dans une cohorte de patients ayant présenté un premier épisode psychotique et testés dans l'année qui suivait, à la fois par imagerie cérébrale et sur leurs performances cognitives, les patients traités par neuroleptiques atypiques présentaient à la fois une diminution d'épaisseur corticale et une amélioration de leurs fonctions cognitives comparées aux patients non médiqués<sup>36</sup>. Pour expliquer ce paradoxe, les auteurs spéculaient sur le fait que la schizophrénie est souvent associée à des phénomènes neuro-inflammatoires qui pourraient être responsables d'augmentation de cytokines, d'activation de la microglie et d'une augmentation de volume extracellulaire dans la matière grise et blanche. Les neuroleptiques ont un effet anti-inflammatoire qui pourrait donc diminuer le volume extracellulaire et améliorer simultanément le fonctionnement neuronal et la cognition<sup>36</sup>. Un effet neuroprotecteur des neuroleptiques est compatible avec une revue reprenant une quarantaine d'études qui totalise 7.000 patients qui a montré une diminution du taux de BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor*) plasmatique chez les patients comparés aux contrôles, ce qui reflète probablement une diminution au niveau cérébral, et une augmentation de ces taux de BDNF suite au traitement neuroleptique<sup>37</sup>. Le BDNF a un rôle majeur dans la plasticité induite par l'activité, l'augmentation de densité dendritique et la stabilisation synaptique. Son taux reflète donc la « bonne santé » neuronale.

### Neuroleptiques et induction du risque de rechute

Dès la fin des années 60 et au début des années 70, des interrogations sont apparues sur le risque plus élevé de rechutes qui aurait pu résulter du traitement neuroleptique continu<sup>21</sup>. En effet les patients qui recevaient de hautes doses de neuroleptiques semblaient plus sujets à la rechute lorsqu'on les basculait vers un traitement placebo que ceux qui étaient traités avec des doses plus faibles. Cependant on retrouvait un biais important, les patients sous hautes doses étant probablement les patients les plus sévèrement atteints. Néanmoins cela avait initié le concept de « *supersensitivity psychosis* » décrit par Chouinard et Jones en 1980 Chouinard et Jones<sup>38</sup>. Ils remarquaient que des patients semblaient développer une tolérance au traitement, avec comme corollaire

une augmentation des dosages au fil du temps, et aussi un risque accru de rechute rapide à l'arrêt. Ce modèle se basait aussi sur des observations faites sur des modèles animaux montrant que l'exposition aux neuroleptiques induisait une augmentation de la densité des récepteurs D2 mésolimbiques post-synaptiques<sup>39</sup>. Cependant des études avec administration intermittente de neuroleptiques n'ont pas fait augmenter l'efficacité et par contre les périodes prolongées sans traitement ont été systématiquement associées à un nombre plus élevé de rechutes<sup>21</sup>, ce qui semble contradictoire avec l'idée de rechutes iatrogènes.

### Neuroleptiques et mortalité globale

Les complications métaboliques associées aux neuroleptiques atypiques ont été rendues en partie responsables de l'excès de mortalité de ces patients. Cependant il apparaît que l'excès de mortalité est surtout lié à l'usage de tabac, d'alcool, d'accidents et de suicides<sup>40</sup> et que le traitement neuroleptique est associé à une mortalité globale plus faible comparée à l'absence de traitement<sup>41</sup>. À titre d'exemple une étude réalisée sur plus de 18.000 patients ayant débuté leur traitement entre 1998 et 2005 au Québec a montré que l'usage de n'importe quel antipsychotique était associé à un risque plus faible de problème physique ou mental (suicide, décès, hospitalisation, visite aux urgences)<sup>42</sup>, ce qui corrobore plusieurs études longitudinales sur le sujet<sup>43</sup>.

### Neuroleptiques typiques vs atypiques

Finalement l'usage de neuroleptiques typiques vs atypiques a aussi fait l'objet de débats passionnés. Par exemple dans un article de 2011 du *British Journal of Psychiatry*, Tim Kendall qualifiait l'avènement des neuroleptiques atypiques comme une pure entreprise de marketing<sup>44</sup>. Le coût de ces molécules en 2003 aux États-Unis était équivalent à la somme nécessaire au paiement de tous les psychiatres américains réunis durant un an. L'efficacité des atypiques ne paraissait pas plus importante que celle des typiques, à l'exception de la clozapine, et même la tolérance semblait équivalente, si on donnait des doses faibles, mais efficaces, de neuroleptiques typiques<sup>344</sup>. Cependant les avantages des atypiques semblent bien réels : ils diminuent un peu plus le risque de rechute que les typiques<sup>10</sup>, pourraient offrir une meilleure protection contre la neurotoxicité et la neuro-dégénération associée à la psychose<sup>9,45</sup>, mais surtout ils sont associés à nettement moins d'abandons de traitement de la part des patients, ce qui signe qu'ils sont beaucoup mieux tolérés sur le long terme<sup>11</sup>.



## CONCLUSION

Le bénéfice des neuroleptiques semble bien étayé que ce soit pour traiter un premier épisode psychotique ou pour prévenir des rechutes. Les conséquences de l'usage à long terme offrent plus d'avantages que d'inconvénients, même si la prise de poids et les troubles métaboliques souvent associés aux neuroleptiques atypiques sont un problème de grande ampleur. Malgré ce problème, plus sensible avec certains neuroleptiques atypiques que d'autres, ces derniers conservent un avantage global par rapport aux neuroleptiques typiques. Finalement nous n'en sommes malheureusement pas encore à un stade permettant de prédire quel neuroleptique est le plus approprié pour un patient donné, ce qui implique comme pour l'usage des autres psychotropes, une démarche essais-erreurs consommatrice de temps et génératrice de frustration et de découragement pour les patients comme pour les prescripteurs<sup>46,47</sup>.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Klerman GL. Psychotropic Hedonism vs. Pharmacological Calvinism. *Hastings Cent Rep.* 1972;2(4):1-3.
2. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, Ioannidis JPA. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry.* 2022;21(1):133-45.
3. Kahneman D, Slovic P, Tversky A. *Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases.* 1<sup>re</sup> éd. Cambridge University Press; 1982.
4. Courtwright DT. *Forces of Habit: Drugs and the Making of the Modern World.* Harvard University Press; 2002.
5. Okereke OI, Vyas CM, Mischoulon D, Chang G, Cook NR, Weinberg A, et al. Effect of Long-term Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids vs Placebo on Risk of Depression or Clinically Relevant Depressive Symptoms and on Change in Mood Scores: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(23):2385-94.
6. Shorter E. *A History of Psychiatry: From the Era of the Asylum to the Age of Prozac.* 1<sup>ère</sup> édition. Wiley; 2003. 452 p.
7. Bower WH. Chlorpromazine in Psychiatric Illness. *N Engl J Med.* 1954;251(17):689-92.
8. Carlsson A, Waldeck B. A Fluorimetric Method for the Determination of Dopamine (3-Hydroxytyramine). *Acta Physiol Scand.* 1958;44(3-4):293-8.
9. Chen AT, Nasrallah HA. Neuroprotective effects of the second generation antipsychotics. *Schizophr Res.* 2019;208:1-7.
10. Buoli M, Kahn RS, Serati M, Altamura AC, Cahn W. Haloperidol versus second-generation antipsychotics in the long-term treatment of schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2016;31(4):325-31.
11. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Mol Psychiatry.* 2013;18(1):53-66.
12. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 5<sup>e</sup> édition. Cambridge, United Kingdom New York Melbourne New Delhi Singapore: Cambridge University Press; 2021. 644 p.
13. Kapur S. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1):13-23.
14. Winton-Brown TT, Fusar-Poli P, Ungless MA, Howes OD. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci.* 2014;37(2):85-94.
15. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;191(3):391-431.
16. Amato D, Canneva F, Cumming P, Maschauer S, Groos D, Dahlmans JK, et al. A dopaminergic mechanism of antipsychotic drug efficacy, failure, and failure reversal: the role of the dopamine transporter. *Mol Psychiatry.* 2020;25(9):2101-18.
17. Amato D, Vernon AC, Papaleo F. Dopamine, the antipsychotic molecule: A perspective on mechanisms underlying antipsychotic response variability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;85:146-59.
18. Murray RM, Quattrone D, Natesan S, Os J van, Nordentoft M, Howes O, et al. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry.* 2016;209(5):361-5.
19. Harrow M, Jobe TH, Faull RN. Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med.* 2012;42(10):2145-55.
20. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy: Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):913.
21. Goff DC, Falkai P, Fleischhacker WW, Girgis RR, Kahn RM, Uchida H, et al. The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2017;174(9):840-9.
22. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry.* 2012;200(2):97-106.
23. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(4):505-24.
24. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry.* 1994;151(10):1409-16.
25. Ran MS, Weng X, Chan CLW, Chen EYH, Tang CP, Lin FR, et al. Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2015;207(6):495-500.
26. Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannesen JO, Opjordsmoen S, et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(6):634-40.



27. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M, Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2014;205(2):88-94.
28. van Haren NEM, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RCW, Collins DL, *et al.* Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2007;32(10):2057-66.
29. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse Duration, Treatment Intensity, and Brain Tissue Loss in Schizophrenia: A Prospective Longitudinal MRI Study. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):609-15.
30. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, *et al.* Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2012;379(9831):2063-71.
31. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medications on Brain Size before and after Tissue Fixation: A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(9):1649-61.
32. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, *et al.* Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98(20):11650-5.
33. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1680-91.
34. Sweeney JA. The long-term effect of schizophrenia on the brain: dementia praecox? *Am J Psychiatry.* 2013;170(6):571-3.
35. Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, Jääskeläinen E, Miettunen J, Kyllönen M, *et al.* Longitudinal Changes in Total Brain Volume in Schizophrenia: Relation to Symptom Severity, Cognition and Antipsychotic Medication. *PLOS ONE.* 2014;9(7):e101689.
36. Lesh TA, Tanase C, Geib BR, Niendam TA, Yoon JH, Minzenberg MJ, *et al.* A Multimodal Analysis of Antipsychotic Effects on Brain Structure and Function in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(3):226-34.
37. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turck CW, *et al.* Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry.* 2015;20(9):1108-19.
38. Chouinard G, Jones BD. Neuroleptic-induced supersensitivity psychosis: clinical and pharmacologic characteristics. *Am J Psychiatry.* 1980;137(1):16-21.
39. Muller P, Seeman P. Brain neurotransmitter receptors after long-term haloperidol: Dopamine, acetylcholine, serotonin,  $\alpha$ -noradrenergic and naloxone receptors. *Life Sci.* 1977;21(12):1751-8.
40. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(12):1172-81.
41. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, *et al.* Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):656-63.
42. Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, *et al.* Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134(5):374-84.
43. Tiihonen J. Real-world effectiveness of antipsychotics. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134(5):371-3.
44. Kendall T. The rise and fall of the atypical antipsychotics. *Br J Psychiatry.* 2011;199(4):266-8.
45. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, *et al.* Antipsychotic Drug Effects on Brain Morphology in First-Episode Psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(4):361-70.
46. Ovenden ES, McGregor NW, Emsley RA, Warnich L. DNA methylation and antipsychotic treatment mechanisms in schizophrenia: Progress and future directions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;81:38-49.
47. Lisoway AJ, Chen CC, Zai CC, Tiwari AK, Kennedy JL. Toward personalized medicine in schizophrenia: Genetics and epigenetics of antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2021;232:112-24.

*Travail reçu le 18 août 2022 ; accepté dans sa version définitive le 15 septembre 2022.*

#### CORRESPONDANCE :

**C. KORNREICH**  
**CHU Brugmann**  
 Service de Psychiatrie et Psychologie médicale  
 Place A. Van Gehuchten, 4 – 1020 Bruxelles  
 E-mail : Charles.KORNREICH @chu-brugmann.be